

「肝細胞誘導化合物」にて国内出願準備中

## E. 結論

新生児型および成人型シトルリン血症の患者体細胞から疾患特異的 iPS 細胞は樹立可能であった。また、樹立された iPS 細胞から肝細胞が分化誘導可能であり、それらの肝細胞において尿素サイクル関連分子の発現が認められた。

新規化合物を用いた肝細胞分化誘導法は、従来の増殖因子、サイトカインを用いた方法を代替可能である。

## G. 研究発表(平成 25 年度についてご記入下さい)

### 1. 論文発表

- Nakagawa, M., Taniguchi, Y., Senda, S., Takizawa, N., Ichisaka, T., Asano, K., Morizane, A., Doi, D., Takahashi, J., Nishizawa, M., Yoshida, Y., Toyoda, T., Osafune, K., Sekiguchi, K., Yamanaka, S. (2014) A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. *Scientific Reports*, 4: 3594.
- 前伸一、荒岡利和、長船健二 (2013) iPS 細胞培養法。分子腎臓病学実験操作法 (中外医学社) 27-36.

### 2. 学会発表(平成 25 年度についてご記入下さい)

- 長船健二: iPS 細胞研究の臨床への応用～肝臓膵領域を中心に～. 第 18 回日本外科病理学会学術集会, 東京(2013.9.28)
- 長船健二: 消化器病と再生医療の最前線. 日本消化器病学会近畿支部第 100 回例会.特別企画.未来の消化器病学を支える基礎研究, 大阪 (2014.2.22)

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

遺伝性心疾患における創薬シーズ探索と薬剤安全性評価法の開発

研究分担者 吉田 善紀 (iPS 細胞研究所 講師)

研究要旨

ヒト iPS 細胞より分化誘導した心筋細胞は、薬剤の心毒性検査および心疾患の治療薬の探索のために有用であると考えられ、これらの目的に使用できる高スループット薬剤探索系の構築が待ち望まれている。我々は複数のヒト iPS 細胞株において高効率で心筋分化誘導できる分化誘導法を開発し、この分化誘導法により作製した心筋細胞を用いて多電極アレイ細胞外電位測定法による薬剤反応検出系を構築した。この実験系を用いて選択的 IKr 阻害薬及び IKs 阻害薬に対する再分極遅延反応を確認した。今後はハイスループット薬剤探索系の構築を目指す。

A. 研究目的

健常者および疾患患者(家族性肥大型心筋症、QT 延長症候群)より iPS 細胞を樹立して、これらの細胞を用いて薬剤への反応性を高精度で検出し、治療薬の探索および薬剤安全性評価に使用できる高スループットの実験系を開発することが本研究の目的である。

B. 研究方法

ヒト iPS 細胞から *in vitro* で分化誘導した心筋細胞を用いて、心毒性を有する薬剤によって異常が誘発可能かどうかを多電極アレイシステム、パッチクランプ検査、カルシウムイメージングなどの電気生理学的解析検査で確認する。また、遺伝性不整脈疾患患者由来 iPS 細胞(QT 延長症候群など)を樹立し、これらの株から誘導された心筋細胞において異常が再現できるかを電気生理学的検査により確認する。

(倫理面への配慮)

ヒト ES 細胞の培養に関しては「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」を遵守し、適切に研究を進める。また、疾患患者からの iPS 細胞樹立に関しては本学のヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用い

た疾患解析に関する研究の研究計画に則って行う。

C. 研究結果

心筋細胞分化誘導効率を改善するために、分化誘導系の開発を行った。新しく開発した分化誘導法を用いることにより複数のヒト ES/iPS 細胞株において 80-90%の高効率でトロポニン T 陽性心筋細胞が得られる分化誘導系を開発した。分化誘導した心筋細胞をマイクロアレイ解析により遺伝子発現を解析したところ、成人および胎児の心臓組織の遺伝子発現に近い遺伝子発現プロファイルであることが認められた。またこの分化誘導系をもちいて作製した心筋細胞を用いて多電極アレイ解析をおこない、選択的 IKr 阻害薬 (E4031)および IKs 阻害薬(chromanol 293B)によりフィールド電位間隔(Field Potential Duration)が用量依存的に延長することを確認した。今後は、他の薬剤での反応を確認し、ハイスループット薬剤探索系に対応できる系の構築を目指すとともに、QT 延長症候群などの疾患 iPS 細胞由来心筋細胞における薬剤反応性を調べていく予定である。

D. 考察

ヒト ES/iPS 細胞由来心筋細胞を用いた薬剤探索・疾患解析の研究においてヒト ES/iPS 細胞からの心筋分化誘導効率が低くまた安定しないため、再現性の高い薬剤スクリーニング実験系などの構築が困難であった。そのためまず分化誘導効率の改善を行った。分化誘導法を改良することにより、複数の細胞株で効率よく安定した心筋分化誘導が可能になったため、今後本分化誘導法を用いてスクリーニング実験を効率よく進めることができるようになることが期待できる。

薬剤反応系については、今年度は安全性薬理試験において中核試験となるであろう多電極アレイによる細胞外電位測定法を用い、陽性コントロールとなる E4031, chromanol 293B を用いて薬剤反応性を確認した。今後は他の薬剤についても解析を進めていく予定である。また多アレイ電極細胞外電位測定法は現行のものはスループットが低いいため、ハイスループットスクリーニングに適応した実験系の構築を目指す予定である。

## E. 結論

効率の良い心筋分化誘導法の開発を行い、複数の細胞株で効率よく心筋分化誘導できる分化誘導法を開発した。この分化誘導法を用いて選択的 IKr 阻害薬および IKs 阻害薬による心筋細胞の再分極遅延を確認しえた。今後薬剤探索系に用いることの可能な実験系の構築を目指す。

## G. 研究発表(平成 25 年度についてご記入下さい)

### 1. 論文発表

● Kamakura T, Makiyama T, Sasaki K, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Chen J, Hattori T, Ohno S, Kita T, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Ultrastructural maturation of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a long-term culture. *Circ J.* 2013;77(5):1307-14.

● Miki K, Yoshida Y, Yamanaka S. Making steady progress on direct cardiac reprogramming toward clinical application. *Circ Res.* 2013 Jun 21;113(1):13-5.

● Nakagawa M, Taniguchi Y, Senda S, Takizawa N, Ichisaka T, Asano K, Morizane A, Doi D, Takahashi J, Nishizawa M, Yoshida Y, Toyoda T, Osafune K, Sekiguchi K, Yamanaka S. (2013) A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. *Sci Rep.* 2014 Jan 8;4:3594.

### 2. 学会発表(平成 25 年度についてご記入下さい)

● Masatoshi Nishizawa, Kazuhisa Chonabayashi, Akiko Oishi, Ikue Takei, Misato Nishikawa, Akifumi Takaori-Kondo, Shinya Yamanaka, and Yoshinori Yoshida: Comparison of hematopoietic differentiation efficiency among many iPS cell lines. ISSCR 2013 (2013/6/12-15)

● Kazuhisa Chonabayashi, Masahiro Kawahara, Akira Watanabe, Keisuke Okita, Masatoshi Nishizawa, Akifumi Takaori-Kondo, Shinya Yamanaka, Yoshinori Yoshida: Search for pathogenesis of acquired myelodysplastic syndromes using reprogramming technology. ISSCR 2013 (2013/6/12-15)

● Shunuske Funakoshi, Takeru Makiyama, Takeshi Kimura, Shinya Yamanaka, Yoshinori Yoshida: A Disease Model of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. ISSCR 2013 (2013/6/12-15)

● Masatoshi Nishizawa, Yoshinori Yoshida, Kazuhisa Chonabayashi, Akiko Oishi, Ikue Takei, Misato Nishikawa, Yoko Morioka, Akifumi Takaori-Kondo,

and Shinya Yamanaka: Comprehensive comparison of gene expression, genomic DNA methylation, and in vitro hematopoietic differentiation among many human iPS and ES cell lines. American Society of Hematology Annual meetings 2013 (2013.12.7-10)

● Shunsuke Funakoshi, Takeru Makiyama, Takeshi Kimura, Shinya Yamanaka, and Yoshinori Yoshida : Cell Cycle Activation of Hypertrophic Cardiomyopathy : Insights From Research of Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Cardiomyocytes, American Heart association's Scientific sessions 2013 ,USA (2013. 11.16-19)

● 吉田善紀 : 疾患 iPS 細胞を用いた心疾患研究 日本人類遺伝学会第 58 回大会シンポジウム 疾患特異的 iPS 細胞を用いた難病研究および再生医療 2013/11/23

● 吉田善紀 : iPS 細胞を用いた心疾患解析 日本再生医療学会総会シンポジウム 疾患特異的 iPS 細胞 2014/3/5

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

##### 1. 特許出願

● 出願番号:特願 2013-102375 名称:効率的な心筋細胞の誘導方法 発明者:山中伸弥/吉田善紀/三木健嗣 権利者:国立大学法人京都大学 出願日: 2013/5/14

● 出願番号:特願 2013-109385 名称:骨髄異形成症候群等の治療/予防薬のスクリーニング方法 発明者:山中伸弥/吉田善紀/蝶名林和久 権利者:国立大学法人京都大学 出願日:2013/5/23

● 出願番号:特願 2013-216817 名称:効率的な人工多能性幹細胞の樹立方法 発明者:山中伸弥/吉田善紀/横田日高 権利者:国立大学法人京都大学 出

願日:2013/10/17

● 出願番号:特願 2013-102375 名称:心筋細胞の選別方法 発明者:齊藤博英/吉田善紀/三木健嗣/遠藤慧/高橋誠弥 権利者:国立大学法人京都大学 出願日:2014/3/20

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

血液・免疫疾患由来 iPS 細胞を用いた創薬スクリーニング系構築

研究分担者 齋藤潤（京都大学 iPS 細胞研究所 准教授）

研究要旨

血液・免疫疾患の病態解明、新たな創薬シーズ探索のため、iPS 細胞由来血球細胞を用いた創薬スクリーニング系の構築を試みた。NLRP3 遺伝子変異体細胞を体細胞モザイクとしてもつ CINCA 症候群 2 例より、正常 NLRP3 もしくは変異 NLRP3 を持つ iPS 細胞を樹立し、単球・マクロファージへと分化させた。スクリーニングを行い、実験系の有用性を検討した。

A. 研究目的

ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）は、様々な疾患に罹患した患者由来の体細胞より樹立することができる（疾患 iPS 細胞）。疾患 iPS 細胞は創薬・病態解析に有用なツールになり得ると期待されている。たとえば、罹患細胞・組織に分化させ、患者の病態を *in vitro* で再現し、それを正常化する化合物を探索することにより、新たな創薬につながる可能性がある。一方、問題点として、目的の分化細胞の純度・収量や成熟度が十分でないこと、分化にかかる金銭的・人的コストが高いこと、分化系のバッチごとに表現型がばらつくこと、細胞の表現型と *in vivo* の表現型の関連が薄いこと、などが挙げられる。

近年、様々な疾患に慢性炎症が関与していることが知られてきており、炎症の制御はヒト疾患の制御において重要な課題である。動物モデルなどのほか、患者由来サンプルを用いた免疫疾患の研究も医学の進歩に多大な貢献をしているが、実際の患者細胞を用いて治療薬候補をスクリーニングする試みはあまり行われていない。しかし、ヒトとその他の動物種では炎症制御に関わるシグナルが

異なっていることも多く、ヒトサンプルによる探索はきわめて有用と思われる。

分担研究の目的として、血液・免疫疾患を対象とした、iPS 細胞由来血球を用いたスクリーニング系を確立する。また、対象とする難治性血液・免疫疾患について、創薬スクリーニングを行い、候補化合物を得る。

B. 研究方法

iPS 細胞

2 人のモザイク型 CAPS 患者(患者 1-CIRA188Ai および患者 2-CIRA086Ai, Tanaka, Blood, 2012)より樹立した iPS 細胞株を用いて実験を行った。

iPS 細胞の *in vitro* マクロファージ分化

iPS 細胞を我々が開発した 2 次元分化法で単球へと分化させた（Yanagimachi, PLOS one, 2013）。CD14 陽性の iPS 細胞由来単球は、autoMACSpro (MiltenyiBiotec)を用いて純化した。

化合物スクリーニング

京都大学 iPS 細胞研究所で活性既知の化合物を用

いてスクリーニングを行った。化合物を 384 穴プレートに分注し、3,600cells/30ul の iPS 細胞由来単球をさらに分注した。二時間後に LPS を最終濃度 20nM となるように追加し、18 時間培養した。その後培養上清を回収し、Homogenous time-resolved fluorescence 法 (HTRF) を用いてサイトカインを定量した。

#### 倫理面での配慮

本研究は、疾患を有する患者さんから検体を頂き iPS 細胞を作成して行う研究であるため、患者さんの同意・協力を必要とする研究である。また、作成する iPS 細胞を用いた疾患解析においては、遺伝子解析が必須であり、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究である。この2点に対して、京都大学医学部医の倫理委員会に、ヒトを対象とした医学の研究および臨床応用実施申請書として「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」およびヒト遺伝子解析申請書として「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の2申請を行った。その後、京都大学医学部医の倫理委員会での審査を頂き、平成20年6月4日付けで、実施に関して承認を頂いた。本研究においては、その内容を忠実に順守して行った。

#### C. 研究結果

本年度は、血液・免疫疾患を対象とした、iPS 細胞由来血球を用いたスクリーニング系を確立することを主眼とした。CINCA 症候群患者由来 iPS 細胞を単球系細胞へ分させ、京都大学 iPS 細胞研究所で所有する活性既知の化合物に対して、化合物スクリーニングを行った。LPS 非添加の well を阻害率 100%、LPS 添加かつ化合物非添加の well を阻害率 0%とし、化合物添加による阻害率を、IL-1b

と IL-6 に対して検討した。基準 well を設定して、系の安定性を評価したところ、Z'-factor 0.8 程度、S/B ratio 6-8 程度で安定していた。実際に 4000 の活性既知化合物をスクリーニングしたところ、3つの化合物が IL-1b 特異的な阻害剤としてヒットした。これらの化合物は、既報のあるものであったため、スクリーニング系の有用性が証明された。また、以上より、iPS 細胞からの単球分化系によって得た単球細胞を刺激した際のサイトカインをリードアウトとしたスクリーニング系を確立した。

#### D. 考察

iPS 細胞由来単球を用い、炎症性サイトカインを指標としたスクリーニング系の構築に成功した。このシステムは、他の様々な炎症性免疫疾患にも応用可能と思われる。しかし、分化系の安定化やスループットの向上、リードアウトとなるサイトカインの選択、あるいはサイトカイン産生に必要なシグナルの同定については、それぞれの疾患での詳細が検討である。

#### E. 結論

本年度は所定の目標に沿った進捗を達成した。来年度以降も引き続き研究を継続する。

#### G. 研究発表 (平成 25 年度についてご記入下さい)

<論文発表、学会発表は例のようにご記入下さい>

<書式を崩さないようお願いいたします。>

##### 1. 論文発表

- Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, Cañellas J, Takei S, Kobayashi N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz-Ortiz E, Rius F, Anton J,

- Iglesias E, Jimenez-Treviño S, Vargas C, Fernandez-Martin J, Calvo I, Hernández-Rodríguez J, Mendez M, Dordal MT, Basagaña M, Bujan S, Yashiro M, Kubota T, Koike R, Akuta N, Shimoyama K, Iwata N, Saito MK, Ohara O, Kambe N, Yasumi T, Izawa K, Kawai T, Heike T, Yagüe J, Nishikomori R, Aróstegui JI. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print]
- Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T. Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica*. 2013 Aug 23. [Epub ahead of print]
  - Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, Nakahata T, Saito MK\*. Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions. *PLoS One*. 2013;8(4):e59243
  - 齋藤潤(2013)【自己炎症症候群:稀な遺伝性疾患からリウマチ・アレルギー疾患へのメッセージ】iPS細胞を用いた難病研究. *アレルギー・免疫* 20(10) 1410-1415, 2013
  - 齋藤潤(2013)【iPSの樹立とその応用病態解析】疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性血液・免疫疾患の病態解析. *Medical Science Digest* 39(11) 522-525
2. 学会発表 (平成 25 年度についてご記入下さい)
- 齋藤潤: 疾患 iPS 細胞を用いた血液疾患の病態解析第 17 回九州小児血液セミナー, 福岡 (2013/4/6)
  - 齋藤潤: iPS 細胞を用いた自己炎症性疾患の解析について第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都 (2013/4/18)
  - 齋藤潤: 疾患 iPS 細胞を用いた 自己炎症性疾患の病態解析 10th Blood master, 京都 (2013/6/29)
  - Megumu K. Saito: Disease modeling and drug discovery using iPS cells from CINCA syndrome patients 15th International Congress of Immunology, Milano, Italy (2013/8/20)
  - 齋藤潤: 疾患 iPS 細胞を用いた小児疾患の病態解析京津小児診療最前線セミナー2013, 京都 (2013/11/6)
  - 齋藤潤: 疾患 iPS 細胞を用いた血液・免疫疾患の病態解析疾患特異的 iPS 細胞を利用した病態解明・創薬開発セミナー, 東京 (2013/11/25)
  - 齋藤潤: 疾患 iPS 細胞を用いた病態解析と創薬の試み第 4 回スクリーニング学研究会, 東京 (2013/11/29)
  - Megumu K. Saito: Disease-specific iPS cells derived from patients with hematological and immunological disorders. CiRA symposium, 吹田 (2014/1/18)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし



難治性疾患創薬シーズの探索と薬剤安全性評価法の開発

研究分担者 太田 章 (京都大学 iPS 細胞研究所 特命教授)

研究要旨

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva、以下 FOP)とは、小児期より線維性結合組織(筋、筋膜、腱、靭帯など)が徐々に骨化していく疾患である。罹患率は約 200 万人に1人とされており、本邦では 50 人ほどの患者がいると考えられている。原因遺伝子は、骨形成因子(Bone Morphogenetic Protein、BMP)の I 型受容体の1つである ACVR1/ALK2 遺伝子の経配偶子性変異であり、変異により受容体は恒常的活性型に変化し、野生型 ACVR1/ALK2 と比較して、より強力に BMP シグナルを伝達することが知られている。これまでの研究から、FOP の患者でみられる異所性の骨形成は、軟骨形成を経て起こる内軟骨性骨化であることが示唆されている。そこで本研究では、まず最初に、マウス前軟骨細胞 ATDC5 に変異型 ACVR1/ALK2 を強制発現して軟骨細胞へと分化誘導し、その培地に化合物ライブラリーを添加するスループットの高い系で1次スクリーニングを実施した。当研究所で構築した化合物ライブラリーのうち、既存薬、活性既知化合物(計 4881)を評価したところ、68 化合物で軟骨化を示す指標を 40%以上抑制する活性が認められた。これらの候補化合物から、物性等により 16 化合物にまで絞り込んだ。次に、京都大学 iPS 細胞研究所の戸口田らによって、FOP 患者由来 iPS 細胞は、健常人由来 iPS 細胞と比較して軟骨化能が亢進している事が見出されていたため、この分化誘導系に候補の 16 化合物を添加する2次スクリーニングを実施し、軟骨化の亢進を抑える効果のある化合物を 3 化合物にまで絞り込んだ。

A. 研究目的

変異型 ACVR1/ALK2 を強制発現したマウス前軟骨細胞を用いた1次スクリーニングと、FOP 患者由来 iPS 細胞を軟骨細胞へと分化誘導する方法を用いた2次スクリーニングを行い、化合物ライブラリーから、その治療薬の候補を見出す。それらの化合物の作用点を解明し治療薬のターゲットを同定する。

(DMSO 濃度 0.1%)。評価は軟骨化の1つの指標であるアルカリフォスファターゼ活性を検出した。軟骨誘導条件の Well(High Control)の平均を100%、軟骨非誘導条件の Well(Low Control)平均を0%として化合物の効果を%Inhibition として評価した。1次スクリーニングで選抜した化合物をFOP 患者由来 iPS 細胞から軟骨細胞を分化誘導する実験系に添加し、候補薬剤を絞り込んだ。

B. 研究方法

変異型 ACVR1/ALK2 強制発現 ATDC5 細胞から軟骨細胞への誘導系に、化合物ライブラリー(4881: 既存薬、活性既知化合物を含む)を 1  $\mu$ M で添加した

本研究は倫理委員会により、課題名『ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究』(承認番号第 824 番)および『ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究』(承認番号第

G259 番)として承認されている。

#### C. 研究結果

1. 1 次スクリーニングとして、変異型 ACVR1/ALK2 を強制発現した前軟骨細胞の軟骨分化誘導系を用い、当研究所で構築した化合物ライブラリーのうち、既存薬、活性既知化合物(計 4881)化合物について評価を行った。Z'-factor は 0.631 となり良好なアッセイであった。4881 化合物の中から、1  $\mu$ M の濃度で軟骨化を示す指標を 40%以上阻害するもの 160 を選抜した。

2. 160 化合物を 3, 1, 0.3, 0.1  $\mu$ M の濃度で評価した。指標としてアルカリフォスファターゼ活性と細胞生存率を N=2 で評価し、アルカリフォスファターゼ活性を下げ細胞生存率に影響しない化合物を 68 選抜した。

3. 68 化合物を物性等により 16 化合物まで選抜し、FOP 由来 iPS 細胞の軟骨化能亢進を抑制する活性を指標に 3 化合物まで絞り込んだ。化合物の中には BMP 受容体阻害剤が含まれていた。

#### D. 考察

Z'-factor から判断して、今回構築した ATDC5 の系は良好なスクリーニング系であると考えられた。また、残った化合物の中に BMP 受容体阻害剤が含まれていたことから、正しくスクリーニングが行われたと考えられた。

#### E. 結論

FOP 治療薬の候補を得るため、スループットの高い培養細胞を用いた過剰発現系と、FOP 患者由来 iPS 細胞の軟骨化誘導実験を組み合わせ、当研究所で構築した化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを行った。今後は得られた化合物の作用点を解明し、治療薬のターゲットを同定する。

#### G. 研究発表(平成 25 年度についてご記入下さい)

##### 1. 論文発表

● 論文発表なし

##### 2. 学会発表(平成 25 年度についてご記入下さい)

● 学会発表なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## IV. 班 会 議 記 錄

厚生労働省科学研究費補助金  
(難病・がん等の疾患分野の医療の実現化研究事業)  
1st Meeting

平成 26 年 1 月 8 日(水)13:30-16:00/京都大学 iPS 細胞研究所 1F 講堂

平成 25 年 9 月より開始いたしました本事業による研究課題「難治性疾患創薬シーズの探索と薬剤安全性評価法開発」の推進につきましてキックオフミーティングを開催するとともに本研究課題における情報交換を執り行いたいと存じます。  
どうぞよろしくお願い申し上げます。

- 議事次第:
- 13:30 本研究グラントの意義: 星野利彦
  - 13:50 全体構想: 井上治久
  - 14:00 研究紹介・報告: 井上治久
  - 14:20 研究紹介・報告: 長船健二
  - 14:40 研究紹介・報告: 吉田善紀
  - 15:00 研究紹介・報告: 斎藤潤
  - 15:20 研究紹介・報告: 太田章
  - 15:40 全体討論
  - 16:00 終了(予定)

以上

本研究グラントの意義  
星野利彦

(研究総括井上治久及び研究分担者の研究紹介は各研究報告をご参照下さい。)

# CiRA創薬プロジェクトの意義

— 公共政策の視座より —

2014年1月8日

京都大学  
iPS細胞研究所  
兼 産官学連携本部  
星野 利彦

1

## プロジェクト成功の鍵

- 一、天の時（計画）
- 二、地の利（予算）
- 三、人の和（組織）

2

# 一、天の時（錦の御旗）

『健康長寿社会実現のためのライフ・イノベーション』  
難病・がん等の疾患分野の医療実用化研究経費

## (3)再生医療関係研究分野

- 再生医療は、機能不全になった組織、臓器を再生させる医療で、今までの治療では対応困難であった疾患に対する新たな治療法となり得るものであり、その実用化は喫緊の課題である。本研究事業は、本年（注：2013年）1月に閣議決定された「日本経済再生に向けた緊急経済対策」も踏まえ、iPS細胞を利用した創薬基盤研究、再生医療の安全性確保のための研究等を支援することにより、我が国において最新の再生医療を世界に先駆けて本格的に実用化することを目指す。

3

## がん研究の新たな「10か年総合戦略」

『今後のがん研究のあり方に関する  
有識者会議報告書』

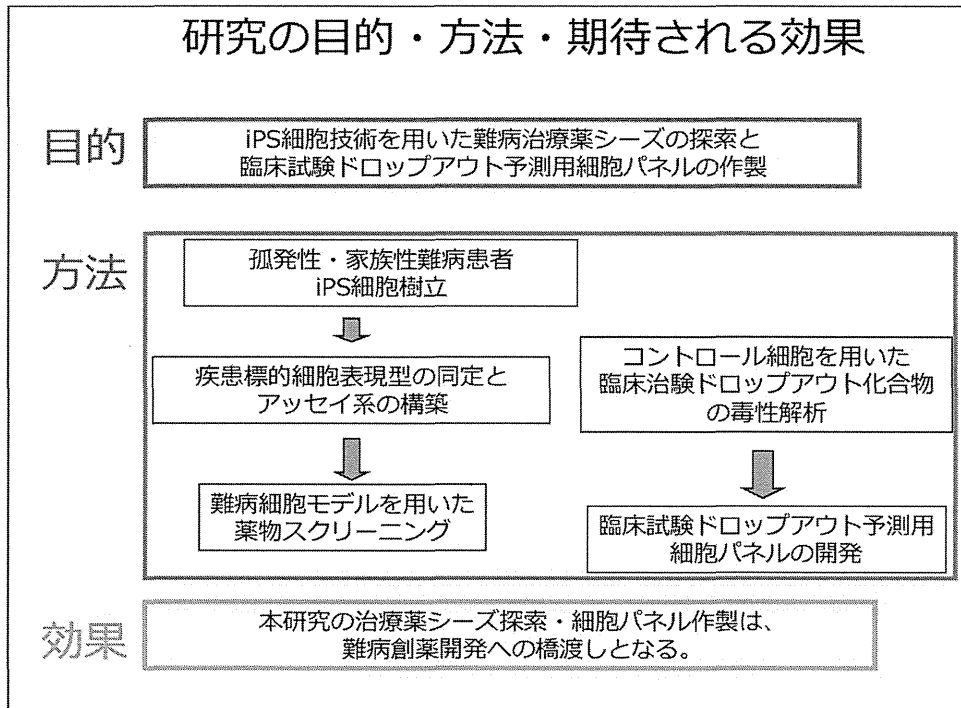
### Ⅲ わが国において推進すべき研究

- 従来からの学問領域加えてiPS細胞等の幹細胞生物学等、異分野の知識や技術を積極的に取り入れることで研究の新たな切り口を創成
- 日本発の個別化治療に資する診断薬、治療の研究開発や免疫療法及び遺伝子治療等をはじめとする新しい治療開発を強力に推進
- 薬剤候補物質の探索・同定のための研究

4

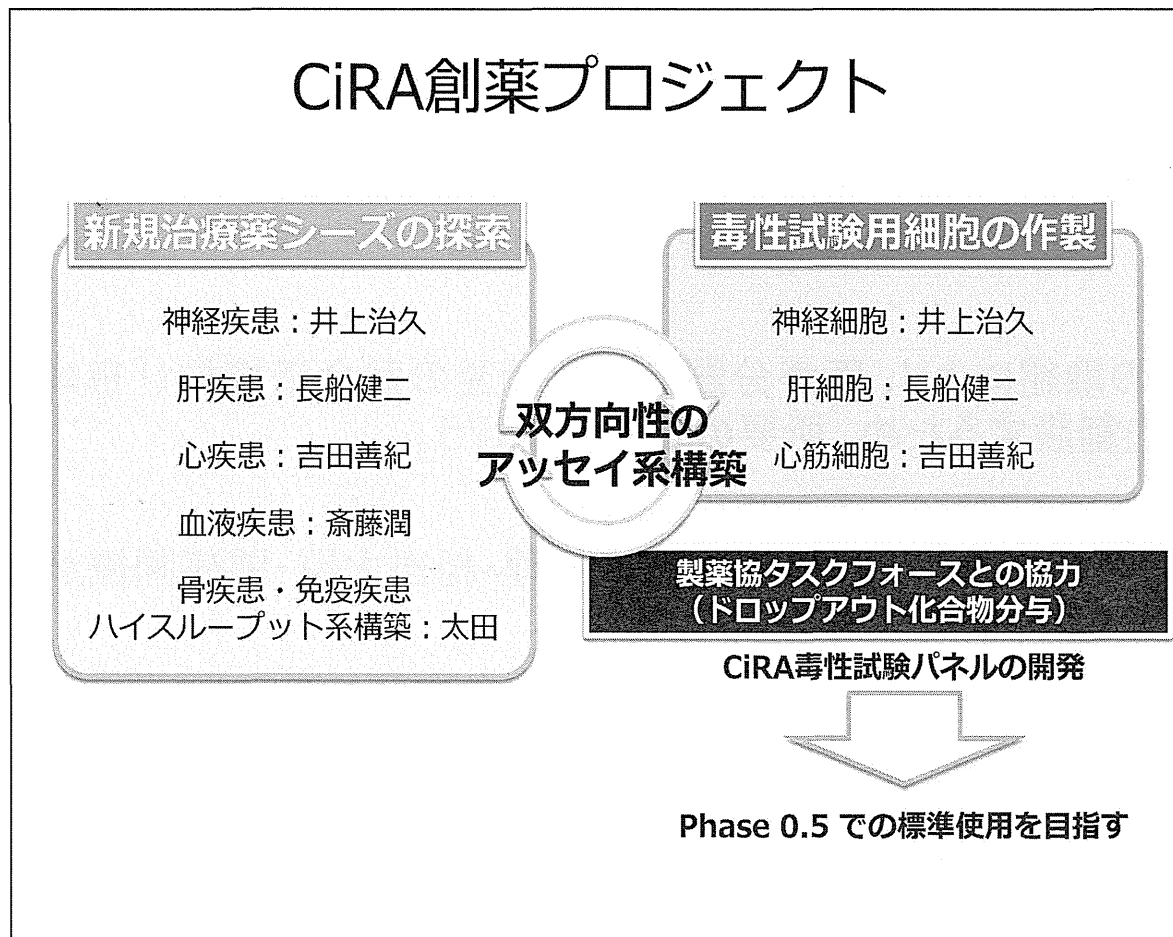
# CiRA創薬プロジェクト

## —難治性疾患創薬シーズの探索と 薬剤安全性評価法開発—



5

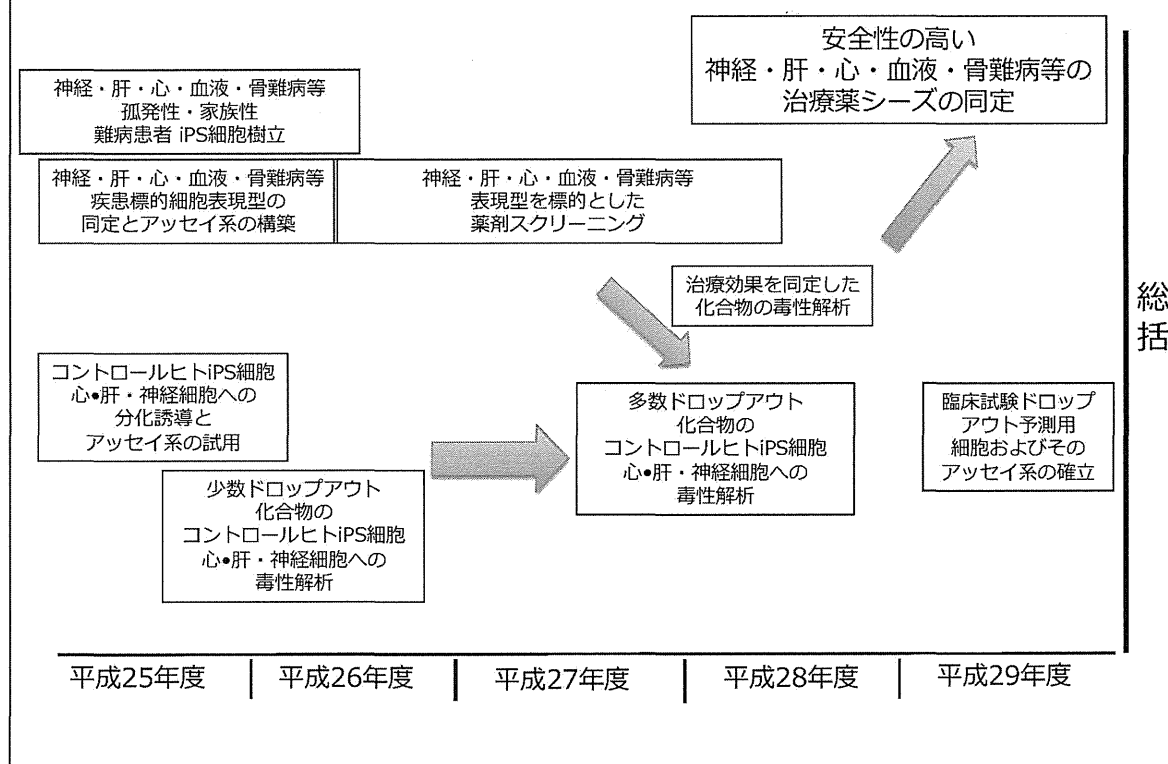
# CiRA創薬プロジェクト



6



## 各年度達成目標



7

## 二、地の利(軍資金)

### — 日本医療研究開発機構の創設(来年度中) —

「日本版NIH」構想(骨子) <平成25年4月23日>

○ 次の取組により、医療分野の研究開発の司令塔機能(「日本版NIH」)を創設するため、所要の法整備を行う。

一. 司令塔の本部として、内閣に、総理・担当大臣・関係閣僚からなる推進本部を設置する。

○ 政治の強力なリーダーシップにより、① 医療分野の研究開発に関する総合戦略を策定し、重点化すべき研究分野とその目標を決定するとともに、② 同戦略の実施のために必要な、各省に計上されている医療分野の研究開発関連予算を一元化し(調整費など)、戦略的・重点的な予算配分を行う。

8

一. 一元的な研究管理の実務を担う中核組織を創設する。

○総合戦略に基づき、個別の研究テーマの選定、研究の進捗管理、事後評価など、国として戦略的に行うべき実用化のための研究を基礎段階から一貫通貫で管理し、実務レベルの中核機能を果たす独立行政法人を設置する。

一. 研究を臨床につなげるため、国際水準の質の高い臨床研究・治験が確実に実施される仕組みを構築する。

○臨床研究中核病院及び早期・探索的臨床試験拠点において、企業の要求水準を満たすような国際水準の質の高い臨床研究・治験が確実に実施されるよう、所要の措置を講ずる。

○臨床研究・治験の実施状況(対象疾患、実施内容、進捗状況等)を適切に把握するため、知的財産の保護等に十分に留意しつつ、こうした状況を網羅的に俯瞰できるデータベースを構築する。

○民間資金も積極的に活用し、臨床研究・治験機能を高める。

以上の三点を有機的・一体的につなげることで、司令塔機能の発揮に万全を期す。

9

## 【報道によれば】

・関連予算約3500億円を一括で配分する権限

・民間企業から集めた資金も一緒に管理し、再生医療や遺伝子治療などのプロジェクトごとに予算を配分

・研究から実用化まで官民一体の体制

・民間企業が公的な研究に資金を投じる仕組みを作る

・先端医療プロジェクトに対し、企業は研究委託費用として資金を投じ、プロジェクトの成果で得られた利益や知財権の研究機関や大学、企業で分け合うルールをつくり、回収できるようにする

※3500億円は、科学技術振興費(1.3兆円)の4分の1にあたる規模

10

# 医療分野の研究開発に関する総合戦略 (基本的考え方)(案) 平成25年12月26日

- iPS細胞については、再生医療のみならず、それを活用した創薬研究を強化することが重要である。難病をはじめとした疾患特異的iPS細胞の樹立・ストック、解析方法などの技術開発、それを用いた疾患研究および創薬研究を、産官学が連携し、基礎研究・橋渡し研究・応用研究を、一貫性を持って推進することが必要

11

## 三、人の和(組織的発展)

### 一 産学共同実用化促進事業等の創設一

	産学共同実用化促進事業(京大分)	産学共同実用化開発事業(NexTEP)
資金の出し手	京都大学(京大ファンド)	科学技術振興機構(JST)
資金の受け手	京大ファンドと企業との合弁企業 (民間企業から1/3以上の出資が必要)	企業 (大学の研究者との連携が必要)
資金の性質	出資金	開発費
全体の資金規模	350億円 (内、出資金292億円、運営費交付金58億円)	600億円 (H24年度補正予算額)
申請限度額	未定	原則、3億円以上50億円以下
期間	5年～10年を想定	原則、5年以上10年以下
資金返還義務	無し (但し業績に応じた配当支払義務あり)	実用化成功時:開発費の100%返済 実用化失敗時:開発費の10%返済

12

## 産学共同実用化促進事業の利点と欠点

	研究者サイド	共同出資企業サイド	大学サイド
メリット	<p>○各方面で共同出資企業のサポートを受けられ、研究成果の実用化が加速</p> <p>○出資すれば、配当や株式上場・M&amp;Aに伴う株式売却収入得られる</p> <p>○役員になれば、役員報酬得られる</p>	<p>○大学の最先端の技術を吸収可能</p> <p>○実用化後、M&amp;Aにより研究成果の取込を図れるほか、株式上場に伴う株式売却収入が得られる</p>	<p>○大学の責任は出資額が限度となりリスクを限定可能</p> <p>○株式上場やM&amp;Aを通じて出資持分を売却、投資収益を再投資することで、研究の好循環が狙える</p>
デメリット	<p>○出資した場合、事業化に失敗すれば出資分が戻らないリスクあり</p> <p>○役員として経営に参画した場合は、研究活動が限定される可能性があるほか、経営責任も発生する</p>	<p>○京大ファンドの出資持分が高い場合は、収益追求の経営方針を推進できない可能性あり</p>	<p>○研究の成果物である知的財産権等が学外に移る懸念がある</p>